

炎症因子在椎间盘退变中作用的研究进展

Research progress on the role of inflammatory factors in intervertebral disc degeneration

郭佑峰, 胡 韬, 吴德升

(同济大学东方医院脊柱外科 200120 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.04.14

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2022)-04-0379-06

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)是一个慢性演变过程,也是引起腰背痛的常见原因之一,但目前对于引起 IDD 的具体原因尚不明确。以往的研究表明,IDD 是一个多因素相互作用的复杂过程,其主要特征是椎间盘细胞凋亡^[1]、细胞外基质破坏^[2]、细胞表型改变^[3]。此外,新的证据表明白细胞介素和肿瘤坏死因子等炎症因子在退变椎间盘(intervertebral disc, IVD)中高度表达^[4]。同时,已有研究表明^[5],诸多炎症因子可能在 IDD 发生发展中有着重要的作用,随着退变的进行,IVD 内炎症因子水平升高,聚集蛋白聚糖(aggreacan, AGC)和胶原(collagen, COL)降解增加,IVD 细胞表型改变,这为其作为潜在治疗靶点的临床应用提供了理论依据。因此本文旨在归纳近年炎症因子的研究热点,论述其在 IDD 过程中的具体作用,为 IDD 的治疗提供新的思路。

1 白细胞介素

白细胞介素(interleukin, IL)是一类细胞因子超家族,可由体内绝大多数细胞合成分泌,主要作为旁分泌信号作用于多种靶细胞,在免疫细胞的激活、产生免疫活性物质和调节免疫应答等过程中有着举足轻重的地位。IL 可根据作用不同分为促炎和抗炎因子,就与 IDD 相关的促炎因子而言,目前研究主要集中于 IL-1、6、17 和 21 这四类炎症因子,而诸如 IL-38 和 10 等^[6,7]抗炎因子则起着截然相反的作用。

1.1 IL-1

IL-1 可分为 IL-1 α 和 IL-1 β ,其主要来源于体内单核巨噬细胞,也可由 IVD 纤维环软骨细胞和软骨终板细胞产生^[8,9]。Le Maitre 等^[10]发现,IL-1 可促进基质降解酶类如基质金属蛋白酶 3(matrix metalloproteinase 3, MMP-3)和血小板反应蛋白解整合素金属肽酶 4 (a disintegrin and

metalloproteinase with thrombospondin 4, ADAMT-4)等表达增加,而基质(extracellular matrix, ECM)成分如 COL I、COL II 和 AGC 以及促基质合成核转录因子(SRY-box transcription factor 6, SOX6)等表达下降。同时他们还发现,退变和非退变 IVD 对 IL-1 β 的反应不同,退变 IVD 对 IL-1 β 反应增加(即存在正自分泌效应),而非退变 IVD 则减少。Gu 等^[11]为评估微小 RNA-146a(microRNA-146a, miR-146a)在 IVD 中的生物学作用,用 IL-1 处理 IVD 后发现 ADAMT-4、ADAMT-5、MMP-3 和 MMP-13 的表达显著增加,而转染 miR-146a 后可抑制上述酶的上调($P < 0.05$)。刘洋等^[12]用 IL-1 β 处理兔 IVD 后发现, MMP-13 的表达水平较对照组显著增加,且与 IL-1 浓度呈正相关。

尽管目前对 IL-1 β 与 IDD 的研究热度要远高于 IL-1 α ,但后者在诱导 AGC 分解中也起着关键作用^[13,14]。无独有偶,王明月等^[15]发现与正常相比,退变的 IVD 中 IL-1 α 与 MMP-2 表达水平更高,且二者存在一定的关联性。与之类似, Maeda 等^[16]发现,无 IL-1 α 存在时内层和外层纤维环(anulus fibrosus, AF)的 AGC 合成速率随年龄增加而降低;而 IL-1 α 存在时,上述抑制作用更显著,且 IL-1 诱导的抑制作用对内环比外环更明显。田庆显等^[17]将髓核(nucleus pulposus, NP)经 IL-1 α 处理后与对照组比较硫酸软骨素(AGC 降解指标)的含量,结果显示实验组该物质含量显著增加,且呈现明显的时间和浓度依赖性。综上所述,IL-1 可通过增加 ECM 降解酶、抑制 ECM 合成,进而参与 IDD 过程。因此,抑制 IL-1 释放以减弱上述作用,可能有助于延缓 IDD^[18]。

1.2 IL-6

IL-6 是趋化因子家族中的一类具有多重效应的细胞因子,能够作用于 B 淋巴细胞,诱导其成熟并产生大量抗体,发挥免疫调节作用^[19],可能在 IDD 中扮演了重要角色。研究表明,退变 IVD 内 IL-6 含量较正常增加,且主要由 IVD 周围的肉芽组织合成释放^[20]。至于含量增加的 IL-6 究竟能对 IVD 产生何种影响,Chen 等^[21]发现,IL-6 可通过酪氨酸磷酸化激活 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP),进而降低了 Sox-9、COL II 和 AGC 的表达,且促进

基金项目:2019 年旭日人才计划(编号:2019xrrej04)

第一作者简介:男(1998-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(021)38804518 E-mail:guoyoufeng980331@163.com

通讯作者:吴德升 E-mail:eastspinesci@163.com

MMP-13 的合成,同时这证明了 IL-6 可以通过 YAP1/ β -catenin 通路促进 ECM 降解。梁卫东等^[22]发现 IL-6 处理大鼠 NP 细胞后抑制 COL II 和 AGC 的表达,而 MMP-9 和 MMP-13 则显著增加;此外,该项研究还发现 IL-6 可通过调控磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)通路抑制 COL II 的表达。综上所述,IL-6 在 IDD 过程中含量增加,且可通过激活 YAP1/ β -catenin 或抑制 PI3K/AKT 通路影响 ECM 代谢,加快 IDD 进程,至于 IL-6 是否还可经其他内源性途径来影响 ECM 合成和降解,还需进一步深入研究。

IL-11 近些年也成为研究热点之一。IL-11 是 IL-6 家族中的一类抗炎因子,虽然早已发现,但对其生理病理作用知之甚少。Yan 等^[23]发现,IL-11 在软骨细胞代谢中可能起着较为重要的作用,它可有效逆转 IL-1 β 引起的 MMP-1 和 MMP-13 表达增强。此外,IL-11 还可通过启动信号转导和转录活化因子 3 (signal transducers and activators of transduction-3,STAT3) 通路显著上调金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase,TIMP) 的表达水平,具有软骨保护作用。由此可见,IL-11 对 IVD 软骨终板可能有着重要保护作用,相信通过不断研究,终将发现其在 IDD 过程中的作用机制。

1.3 IL-17

IL-17 主要由辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17,Th17)细胞分泌,也可由自然杀伤 T(natural killer T,NKT)细胞、单核巨噬细胞等产生^[24],甚至可由 IVD 细胞产生^[25]。已有证据表明,IL-17 在对损伤、炎症、生理应激和感染的反应中具有重要作用^[26]。同时,林秋水等^[27]发现,与正常相比,退变 IVD 中 IL-17 表达水平显著增加,提示其在 IDD 过程中可能有着十分重要的作用。同样的,Baninostafavi 等^[28]通过比较腰痛患者和健康受试人群外周血中 IL-10 和 IL-17 的含量,发现腰痛患者血清中 IL-17 水平远远高于对照组。此外,Yao 等^[29]用不同浓度梯度的 IL-17 刺激 NP 细胞后,发现 MMP-13 表达明显增强,而 COL II 的合成抑制,COL I 的表达却显著升高,使得 ECM 合成和分解失衡,胶原类型转变,加速 IDD 进程。由此可知,IL-17 在退变 IVD 中表达增加,且可通过促进 ECM 降解酶的产生加速 ECM 降解以及胶原类型转变,从而参与 IDD 的发生、发展过程。

1.4 IL-21

IL-21 是一种源于 CD4⁺T 细胞和 NKT 细胞的炎症因子,与自身免疫性疾病和其他慢性炎症性疾病有关^[30]。通过比较 IDD 和正常人群 IL-21 在 NP 细胞中的表达以及外周血中的含量,发现退变组 IL-21 阳性表达率及含量均显著升高,推测 IL-21 可能在 IDD 过程中发挥了重要的免疫效应^[31]。至于以何种机制参与其中,Chen 等^[32]用 IL-21 处理大鼠 NP 细胞后,ADAMTS-7 和 MMP-13 的表达明显增加,同时也从一定程度上表明 IL-21 参与 IDD 的作用机制,即可通过促进 ECM 降解加重 IDD。

综上所述,IL 可通过影响 ECM 代谢,加速 IDD 进程;与此同时,IDD 又刺激各种 IL 等的产生,进而形成恶性循环。当然,除了上述 IL 参与此过程以外,还有多种 IL(如 IL-2、IL-7、IL-8 等)与 IDD 的发生和发展关系密切^[33,34],但它们在 IDD 中的具体作用机制尚不明晰,需要进一步的探索。

2 肿瘤坏死因子 α

肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)是肿瘤坏死因子超家族的重要成员,是具有多种功能效应的促炎因子^[35]。TNF- α 主要由单核巨噬细胞合成,也可以由 IVD 细胞产生,尤其是在退变 IVD 中含量增加,多向加速退变,包括加快 ECM 降解、促进炎症反应等。有研究表明,向猪 IVD 注射 TNF- α 后,出现明显的退行性改变如纤维环破裂、核基质丢失等,同时也促进 IL-1 β 等表达增加,表明 TNF- α 可能是 IDD 的驱动因素^[36]。随着研究的不断深入,有证据表明 TNF- α 可以增强 MMPs 和 ADAMTs 在 IVD 中的表达,从而促进 ECM 分解^[37]。长期以来,TNF- α 一直是 IDD 与炎症因子中的研究热点,先前的研究结果也表明 TNF- α 可以通过丝裂原活化蛋白激酶 p38(p38 mitogen-activated protein kinases,p38 MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase,JNK)、核转录因子-kappa B(nuclear factor Kappa B,NF- κ B)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)等信号通路来调节基质降解酶含量从而参与 IDD 过程^[38]。

因此,抑制 TNF- α 引起的促 ECM 降解酶效应增强,可能为恢复 IVD 基质平衡提供一种新的治疗策略,如转化生长因子 β 1 (transforming growth factor,TGF- β 1)通过调节 ERK1/2 通路来拮抗 TNF- α 诱导的 NP 细胞 MMP-3 的上调,从而减弱 TNF- α 促分解作用^[39]。Cho 等^[40]用 TNF- α 和 IL-1 β 处理 AF 细胞后发现 MMP-1 的水平显著增加;而后使用骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2,BMP-2)或 TGF- β 1 进行治疗后 MMP-1 降低和 AGC 增加,且协同作用大于单独作用。Kim 等^[41]用 IL-1 和 TNF- α 处理 NP 细胞后 COL II 和 AGC 表达减少,而环氧化酶 2 (cyclooxygenase-2,COX-2)和 MMP-3 表达增加;在此基础上加入富含血小板的血浆(platelet riched plasma,PRP)后明显逆转了上述效应。

3 一氧化氮

一氧化氮(nitric oxide,NO)是由多种免疫细胞如单核巨噬细胞受刺激时产生的一类活泼的自由基分子,参与多种组织的代谢调节,在炎症损伤方面发挥不可估量的作用^[42]。通过比较退变与正常 IVD 的 NO 含量并对 NO 组织来源进行分析后发现,退变 IVD 的 NO 含量较正常显著升高且主要由 IVD 周围的肉芽组织产生,尤其是成纤维细胞和软骨细胞^[43]。Liu 等^[44]向退变 IVD 中加入 NO 抑制剂 (NG-methyl-L-arginine,L-NMA) 或供体 (S-nitroso-

Nacetylpenicillamine, SNAP), 与非干预组比较后发现, L-NMA 的加入抑制了 NO 的产生并提高了 AGC 的合成速率, 而 SNAP 则增加了 NO 含量并抑制 AGC 合成速率, 呈剂量依赖性。综上所述, NO 含量升高可以抑制 AGC 合成, 而应用 NO 合成抑制剂则可以逆转这一过程, 这对于 IDD 治疗具有借鉴意义。

4 前列腺素 E2

前列腺素(prostaglandin, PG)是广泛存在于人体内的一种多功能类激素脂质化合物, 其中前列腺素 E2 即 PGE2 是一种由环氧合酶(cyclooxygenase, COX)催化花生四烯酸产生的一种主要代谢物, 与体内许多病理生理过程有关^[45]。通过比较退变和正常 IVD 不同部位的 COX-2 和 PGE2 含量发现, 退变 IVD 的 COX-2 和 PGE2 较正常增加, 且髓核部位合成的 COX-2 和 PGE2 较 IVD 外缘显著增长, 提示 PGE2 和 COX-2 在 IDD 中可能有重要的作用, 且与 IVD 部位有关^[46]。Lin 等^[47]将痤疮丙酸杆菌接种于大鼠 IVD 后, 干预组 IVD 高度远低于对照组, 且在 MRI 的 T2 加权图像上的信号更低, 提示痤疮丙酸杆菌感染与更严重的 IDD 相关; 该研究团队在此基础上将 NP 与痤疮丙酸杆菌共培养后发现, 干预组 NO 和 PGE2 的浓度显著增加, 而 AGC 和 COL II 的表达减少。为了进一步阐明诱导型一氧化氮合酶/一氧化氮(inducible nitric oxide synthase/nitric oxide, iNOS/NO)、COX-2/PGE2 活性与痤疮丙酸杆菌感染引起的 IDD 之间的关系, 将细菌接种于大鼠 IVD 的 NP 后发现 iNOS/NO 和 COX-2/PGE2 的表达显著增加, 而 AGC 和 COL II 的表达则显著降低。此外, 加入 NG-单甲基-L-精氨酸醋酸盐(NG-monomethyl-L-arginine monoacetate salt, L-NMMA)(一氧化氮合成酶抑制剂)和双氯芬酸钠(COX-2 抑制剂)后, 痤疮丙酸杆菌诱导的 IDD 得到改善, AGC 和 COL II 部分恢复表达。不难发现, iNOS/NO 和 COX-2/PGE2 的激活与 IVD 中 AGC 和 COL II 的减少密切相关。

综上, PGE2 和 COX-2 的含量增加可加重 IDD, 相应地使 ECM 含量降低, 至于 PGE2/COX-2 影响 ECM 代谢的潜在机制尚未明了, 但是可以确信前者可减弱后者的表达, 因此试图降低内源性 PGE2 和 COX-2 可以改善 ECM 代谢从而起到延缓 IDD 的作用。

5 COX-2

COX-2 是 PG 合成的关键酶, 同时也是一种诱导酶, 促使 PGE2 生成, 在炎性和肿瘤疾病的发生和发展中起重要作用, 所以 COX-2 和 PGE2 关系十分紧密。由前面所提及的 Lin 等做的研究中痤疮丙酸杆菌可以通过激活 iNOS/NO 和 COX-2/PGE2 减少 AGC 和 COL II 也可以证明这一点。Tellegen 等^[48]使用选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布处理退变 NP 细胞后可持续降低 PGE2 以及 MMP-13 和 ADAMT-5 的表达, 并增加 COL II、AGC 等含量, 从而起到

延缓 IDD 的作用。

综上所述, PGE2 和 COX-2 关系紧密, 二者均能够减低基质合成, 虽然个中缘由尚不明晰, 但是抑制 COX-2、从而降低 PGE2 的药物已经在临床上展露峥嵘, 如塞来昔布可缓解 IDD 患者的疼痛, 相信在不久的将来在研究人员的努力下还会有此类药物问世, 给 IDD 人群带来福音。

6 转化生长因子

转化生长因子(transforming growth factor, TGF)可来源于人胎盘及血小板、T 和 B 淋巴细胞和单核细胞等, 其中在血小板及骨组织中较丰富^[49]。作为 TGF 超家族的成员, TGF- β 调节多种靶基因的表达, 在胚胎生长发育、增殖分化及凋亡的调节中发挥着重要作用, 同时也参与 ECM 的分泌形成等过程^[50]。马骁等^[51]构建兔退变 IVD 模型, 向预防组兔 NP 内注射 TGF- β 1, 与对照组相比, TGF- β 1 处理组 COL II 含量升高, 减缓 IDD。然而, 高春华等^[52]通过机械损伤进行椎间盘退变建模后, 将 TGF- β 1 注射进羊的 IVD 内, 观察实验动物术前术后影像学和组织学变化, 发现注入 TGF- β 后明显加速了 IDD 进程。

与之相类似的是, 近些年来, TGF- β 3 作为转化生长因子另一家族成员引起了广泛关注。Risbud 等^[53]研究发现 TGF- β 3 通过激活 ERK 信号通路维持 ECM 含量以及细胞表型。而与上述实验相反的是, Haschtman 等^[54]发现 TGF- β 3 可降低 AGC 表达, 并抑制了 COL I 上调, 并不能防止 IVD 自发性。

两组同类型实验却得出相反结论, 笔者综合对比目前的研究结果并对此推测: 生长因子广泛存在于退变的 IVD, 但是该物质在 IDD 各时相含量变化情况以及是否具有修复作用尚不得而知。此外, TGF 的生物靶细胞种类、体内微环境和 IDD 时相不同, 均可能对 TGF 的生物活性作用造成影响。所以, TGF 在体内对于 IDD 究竟起到何种作用可能还需大规模实验样本进行研究。

7 其他

7.1 干扰素 γ

干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)主要由巨噬细胞和 T 细胞分泌, 在调节免疫功能方面发挥着重要作用, 同时也提供了抵御入侵病原体的坚固的第一道防线。现已有研究证明 IFN- γ 在退变的 IVD 中含量升高并且在突出的 IVD 中升高更甚^[55]。Yang 等^[56]将 IFN- γ 添加到培养的 RAW264.7 巨噬细胞中创建 M1 巨噬细胞表型后, 与大鼠 AF 或 NP 细胞共培养, 与无 IFN- γ 的巨噬细胞组以及无血清培养基组(即空白对照组)相互比较, 结果显示, 与空白对照组相比, 无 IFN- γ 巨噬细胞组中等程度增加了 TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、MMP-3、MMP-13、ADAMT-4 和 ADAMT-5 等的表达, 而 IFN- γ 巨噬细胞组则显著增加。同时, 上述发现可能为深入理解 IDD 的病理生理学提供帮助, 并可能促进巨噬细胞作为临床治疗靶点的发展。

7.2 脂多糖

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是一种内毒素,与细胞表面的 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)结合后对靶细胞表现出多种生物学作用,如抑制 ECM 合成^[57]。Han 等^[58]用 LPS 处理兔纤维环干细胞后, PGE2 和高迁移率蛋白 B1(high mobility group box protein 1, HMGB1)含量增加,炎症因子(IL- β 1、IL-6、COX-2 和 TNF- α)以及分解代谢酶(MMP-3 和 MMP-13)表达增加,而 COL I 和 COL II 则降低。因此,抑制 LPS 所诱导的分解代谢增强和炎症因子释放,可能是延缓 IDD 的有效策略。Han 等^[58]在含 LPS 的培养基中加入二甲双胍后, PGE2 和 HMGB1 的产生较前减少,分解代谢减弱而合成代谢增强,这表明二甲双胍可以通过阻断 LPS 所引起的代谢失衡发挥抗炎作用,同时也表明 LPS 可作为治疗靶点延缓 IDD,这无疑为 IDD 的治疗提供了新思路。

7.3 基质蛋白 3

基质蛋白 3(matrilin-3, MATN3)是基质蛋白家族的一员,属非胶原性 ECM 蛋白,具有连接蛋白的功能^[59]。Lu 等^[60]发现 MATN3 通过诱导 IL-1 受体拮抗剂可增加 COL II 和 AGC 合成,同时抑制 MMP-13、ADAMTS-5 等表达。因此, MATN3 能有效保护 ECM,维持 COL II 和 AGC 的含量,抑制炎症反应。不仅如此, Guo 等^[61]还发现来源于人尿源干细胞(urine-derived stem cells, USC)外泌体(USC-exos)的 MATN3 可通过激活 TGF- β , 提高 SMAD 蛋白(drosophila mothers against decapentaplegic protein, SMAD)和 AKT 的磷酸化水平以实现抗衰老、促进细胞增殖和 ECM 调节作用,这无疑为治疗 IDD 提供了新的思路。

8 小结与展望

炎症因子与 IDD 密切相关,其含量的变化会影响 ECM 分解代谢速率,最终导致 IDD。若炎症因子含量发生剧烈变化,如 IL-1 和 TNF- α 等上调,则会加快 ECM 降解并抑制 ECM 合成,进而加重 IDD。虽然各项研究也表明炎症因子与 IDD 之间的机制纷繁复杂,阐明炎症因子通过何种或哪些信号通路影响退变相当困难,但是我们可以通过基础或者临床研究大体来知晓炎症因子对 IDD 的整体影响乃至具体对 ECM 代谢所产生的影响,从而尝试性地将某些炎症因子作为研究靶点,为 IDD 的延缓乃至逆转带来新的希望。总之,进一步深入研究炎症因子与 IDD 之间的关系是必要的,这对于寻找延缓或治疗 IDD 的基因或药物靶点有着极其重要的作用。

9 参考文献

- Gruber HE, Hanley EN, Jr. Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc: comparison of surgical specimens with normal controls[J]. Spine, 1998, 23(7): 751-757.
- Vergroesen PP, Kingma I, Emanuel KS, et al. Mechanics and

biology in intervertebral disc degeneration: a vicious circle[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(7): 1057-1070.

- Weiler C, Nerlich AG, Zipperer J, et al. 2002 SSE Award Competition in Basic Science: expression of major matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degradation and resorption[J]. Eur Spine J, 2002, 11(4): 308-320.
- Miyamoto H, Saura R, Harada T, et al. The role of cyclooxygenase-2 and inflammatory cytokines in pain induction of herniated lumbar intervertebral disc [J]. Kobe J Med Sci, 2000, 46(1-2): 13-28.
- Zhao CQ, Wang LM, Jiang LS, et al. The cell biology of intervertebral disc aging and degeneration[J]. Ageing Res Rev, 2007, 6(3): 247-261.
- 李威, 唐勇, 刘天懿, 等. IL-10 和 TGF- β 介导的生物学治疗犬椎间盘退变的体外实验研究[J]. 中国骨与关节杂志, 2015, 4(3): 230-234.
- Yu H, Liu Y, Xie W, et al. IL-38 alleviates the inflammatory response and the degeneration of nucleus pulposus cells via inhibition of the NF- κ B signaling pathway in vitro[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 85: 106592.
- Roux-Lombard P, Modoux C, Dayer JM. Production of interleukin-1 (IL-1) and a specific IL-1 inhibitor during human monocyte-macrophage differentiation: influence of GM-CSF[J]. Cytokine, 1989, 1(1): 45-51.
- 胡宝山, 许喜筠, 郭元利, 等. 各种腰椎间盘突出细胞可否自分泌产生白细胞介素 1 β [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(4): 571-575.
- Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration[J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(4): R732-R745.
- Gu SX, Li X, Hamilton JL, et al. MicroRNA-146a reduces IL-1 dependent inflammatory responses in the intervertebral disc[J]. Gene, 2015, 555(2): 80-87.
- 刘洋, 朱书涛, 李国军, 等. 白细胞介素 1 β 对组织工程化椎间盘细胞基质金属蛋白酶 13 表达的作用[J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 21(5): 499-501.
- Mizel SB, Dayer JM, Krane SM, et al. Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte-activating factor (interleukin 1)[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1981, 78 (4): 2474-2477.
- Shinmei M, Masuda K, Kikuchi T, et al. Interleukin 1, tumor necrosis factor, and interleukin 6 as mediators of cartilage destruction[J]. Semin Arthritis Rheum, 1989, 18(3 Suppl 1): 27-32.
- 王明月, 屠冠军. 白细胞介素及金属蛋白酶在退变椎间盘表达[J]. 中国公共卫生, 2009, 25(2): 164-166.
- Maeda S, Kokubun S. Changes with age in proteoglycan synthesis in cells cultured in vitro from the inner and outer rabbit annulus fibrosus: responses to interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist protein[J]. Spine, 2000, 25(2):

- 166–169.
17. 田庆显, 胡有谷, 郑洪军, 等. 白细胞介素 1α 对椎间盘蛋白多糖代谢的影响[J]. 中华骨科杂志, 2000, 20(4): 242.
18. Chen J, Xuan J, Gu YT, et al. Celastrol reduces IL- 1β induced matrix catabolism, oxidative stress and inflammation in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration in vivo [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 208–219.
19. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(2): a028415.
20. 李新友, 王民, 刘森, 等. 白细胞介素-6 在突出的腰椎间盘突出中的表达及其意义[J]. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(6): 581–582.
21. Chen J, Mei Z, Huang B, et al. IL-6/YAP1/ β -catenin signaling is involved in intervertebral disc degeneration[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5964–5971.
22. 梁卫东, 任周梁, 盛军, 等. 抑制髓核细胞 II 型胶原表达的炎性因子白细胞介素 1β 、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子 α [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(21): 3410–3417.
23. Yan D, Kc R, Chen D, et al. Bovine lactoferricin-induced anti-inflammation is, in part, via up-regulation of interleukin-11 by secondary activation of STAT3 in human articular cartilage[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(44): 31655–31669.
24. Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family[J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(5): 613–619.
25. Gruber HE, Hoelscher GL, Ingram JA, et al. Increased IL-17 expression in degenerated human discs and increased production in cultured annulus cells exposed to IL-1 and TNF- α [J]. *Biotech Histochem*, 2013, 88(6): 302–310.
26. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 892–906.
27. 林秋水, 周许辉, 袁文, 等. 白细胞介素-17 在退变腰椎间盘突出中的表达及意义 [J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19 (19): 1642–1645.
28. Banimostafavi ES, Fakhar M, Abediankenari S, et al. Determining serum levels of IL-10 and IL-17 in patients with low back pain caused by lumbar disc degeneration[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2021, 21(5): e270421185135.
29. Yao Z, Nie L, Zhao Y, et al. Salubrinal suppresses IL-17-induced upregulation of MMP-13 and extracellular matrix degradation through the NF- κ B pathway in human nucleus pulposus cells[J]. *Inflammation*, 2016, 39(6): 1997–2007.
30. Davis MR, Zhu Z, Hansen DM, et al. The role of IL-21 in immunity and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 358(2): 107–114.
31. 杨洋, 姚羽, 沈孝天, 等. 退变腰椎间盘突出中白细胞介素 21 的表达及意义[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(5): 690–694.
32. Chen B, Liu Y, Zhang Y, et al. IL-21 is positively associated with intervertebral disc degeneration by interaction with TNF- α through the JAK-STAT signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2017, 40(2): 612–622.
33. Sutovsky J, Benco M, Sutovska M, et al. Cytokine and chemokine profile changes in patients with lower segment lumbar degenerative spondylolisthesis [J]. *Int J Surg*, 2017, 43: 163–170.
34. Alkhatib B, Rosenzweig DH, Krock E, et al. Acute mechanical injury of the human intervertebral disc: link to degeneration and pain[J]. *Eur Cell Mater*, 2014, 28: 98–110.
35. Varfolomeev E, Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease[J]. *Cytokine*, 2018, 101: 26–32.
36. Kang R, Li H, Rickers K, et al. Intervertebral disc degenerative changes after intradiscal injection of TNF- α in a porcine model[J]. *Eur Spine J*, 2015, 24(9): 2010–2016.
37. Séguin CA, Pilliar RM, Roughley PJ, et al. Tumor necrosis factor- α modulates matrix production and catabolism in nucleus pulposus tissue[J]. *Spine*, 2005, 30(17): 1940–1948.
38. Séguin CA, Bojarski M, Pilliar RM, et al. Differential regulation of matrix degrading enzymes in a TNF- α -induced model of nucleus pulposus tissue degeneration[J]. *Matrix Biol*, 2006, 25(7): 409–418.
39. Yang H, Gao F, Li X, et al. TGF- β 1 antagonizes TNF- α induced up-regulation of matrix metalloproteinase 3 in nucleus pulposus cells: role of the ERK1/2 pathway [J]. *Connect Tissue Res*, 2015, 56(6): 461–468.
40. Cho H, Lee S, Park SH, et al. Synergistic effect of combined growth factors in porcine intervertebral disc degeneration[J]. *Connect Tissue Res*, 2013, 54(3): 181–186.
41. Kim HJ, Yeom JS, Koh YG, et al. Anti-inflammatory effect of platelet-rich plasma on nucleus pulposus cells with response of TNF- α and IL-1[J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(4): 551–556.
42. Sharma JN, Al-Omran A, Parvathy SS. Role of nitric oxide in inflammatory diseases[J]. *Inflammopharmacology*, 2007, 15 (6): 252–259.
43. 李新友, 刘森, 王民, 等. 一氧化氮在突出腰椎间盘突出中的表达及其意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2000, 10(6): 341–343.
44. Liu GZ, Ishihara H, Osada R, et al. Nitric oxide mediates the change of proteoglycan synthesis in the human lumbar intervertebral disc in response to hydrostatic pressure [J]. *Spine*, 2001, 26(2): 134–141.
45. Sakata D, Yao C, Narumiya S. Prostaglandin E2, an immunoactivator[J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 112(1): 1–5.
46. 姜志钊, 李毅中. 环氧合酶-2、前列腺素 E2 在突出腰椎间盘突出中的表达及其意义[J]. 临床骨科杂志, 2014, 17(6): 730–733.
47. Lin Y, Tang G, Jiao Y, et al. *Propionibacterium acnes* induces intervertebral disc degeneration by promoting iNOS/NO and COX-2/PGE(2) activation via the ROS-dependent NF- κ B pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3692752.
48. Tellegen AR, Rudnik-Jansen I, Beukers M, et al. Intradiscal delivery of celecoxib-loaded microspheres restores intervertebral disc integrity in a preclinical canine model[J]. *J Control*

- Release, 2018, 286: 439–450.
49. Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. Skeletal tissue and transforming growth factor beta[J]. *Faseb J*, 1988, 2(15): 3066–3073.
50. Wu T, Li X, Jia X, et al. Krüppel like factor 10 prevents intervertebral disc degeneration via TGF- β signaling pathway both in vitro and in vivo[J]. *J Orthop Translat*, 2021, 29: 19–29.
51. 马骁, 杨学军, 霍洪军, 等. 髓核内注射转化生长因子- β 1 对兔软骨终板 II 型胶原表达影响的实验研究 [J]. *创伤外科杂志*, 2011, 13(4): 344–348.
52. 高春华, 吕明, 杨诚, 等. 椎间盘内注射转化生长因子- β 1 诱导椎间盘退变[J]. *脊柱外科杂志*, 2012, 10(6): 371–373.
53. Risbud MV, Di Martino A, Guttapalli A, et al. Toward an optimum system for intervertebral disc organ culture: TGF- β 3 enhances nucleus pulposus and anulus fibrosus survival and function through modulation of TGF- β -R expression and ERK signaling[J]. *Spine*, 2006, 31(8): 884–890.
54. Haschtmann D, Ferguson SJ, Stoyanov JV. BMP-2 and TGF- β 3 do not prevent spontaneous degeneration in rabbit disc explants but induce ossification of the annulus fibrosus [J]. *Eur Spine J*, 2012, 21(9): 1724–1733.
55. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(1): 44–56.
56. Yang H, Liu B, Liu Y, et al. Secreted factors from intervertebral disc cells and infiltrating macrophages promote degenerated intervertebral disc catabolism[J]. *Spine*, 2019, 44(9): E520–E529.
57. Rajan NE, Bloom O, Maidhof R, et al. Toll-Like Receptor 4 (TLR4) expression and stimulation in a model of intervertebral disc inflammation and degeneration[J]. *Spine*, 2013, 38(16): 1343–1351.
58. Han Y, Yuan F, Deng C, et al. Metformin decreases LPS-induced inflammatory response in rabbit annulus fibrosus stem/progenitor cells by blocking HMGB1 release [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(22): 10252–10265.
59. Belluoccio D, Schenker T, Baici A, et al. Characterization of human matrilin-3(MATN3)[J]. *Genomics*, 1998, 53(3): 391–394.
60. Lu XD, Liu YR, Zhang ZY. Matrilin-3 alleviates extracellular matrix degradation of nucleus pulposus cells via induction of IL-1 receptor antagonist[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(10): 5231–5241.
61. Guo Z, Su W, Zhou R, et al. Exosomal MATN3 of urine-derived stem cells ameliorates intervertebral disc degeneration by antisenescence effects and promotes NPC proliferation and ECM synthesis by activating TGF- β [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5542241.
- (收稿日期:2021-09-06 末次修回日期:2022-03-10)
(本文编辑 李伟霞)